我国医疗器械注册临床试验样本量浅析

Sample size of clinical trials for medical device registration in China

曾治宇 韩磊 张晓星 彭琳 曾理

单位：波科国际医疗贸易（上海）有限公司
联系方式 ：zhiyu.zeng@bsci.com

【摘要】临床试验样本量的确定是试验设计的核心内容之一。本文基于国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心近年来公开的医疗器械审评报告及相关公开发表的数据信息，对我国医疗器械注册临床试验的样本量现状做了简要分析，涉及到研究设计，部分产品还与美国做了比较 。分析显示我国第三类医疗器械注册临床试验的样本量中位数为 120（四分位数 90~167.5），样本量受法规政策影响明显，部分产品的临床试验样本量与美国差异较大。公示审评报告是我国器械监管的一大进步，但目前审评报告公示的内容仍需进一步完善。

【关键词】医疗器械 注册 临床试验 样本量

【Abstract】Sample size determination for clinical trials is one of the key components of study design. Based on medical device registration review recently published by National Medical Products Administration, Center for Medical Device Evaluation, and other public information, we conducted an analysis of the sample size for medical device registration clinical trials, including study design, part of which being compared with that in the US. Our results showed that the median sample size for Class III medical device registration trials is 120 (IQR 90~167.5). Sample size was influenced significantly by regulation policies, and some differed significantly from that in the US. Disclose of registration review is a giant leap for medical device regulation in China; however, the disclosed information needs to be further improved.

【Key words】Medical device Registration Clinical Trial Sample Size

随着我国经济的发展及人民群众对健康需求的不断提高，我国的医药行业特别是医疗器械领域迎来了蓬勃的发展，国产医疗器械更是呈现出井喷的态势。如何将优质的医疗器械尽快地注册上市并投入临床应用以造福病患，同时又确保器械的安全性与有效性，一直是监管部门、生产厂家、医生及患者等众多利益相关方的关注种重点。

2021 年新版《医疗器械监督管理条例》明确规定：医疗器械产品注册、备案，应当进行临床评价；……进行医疗器械临床评价，可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效。 按照国务院药品监督管理部门的规定，进行医疗器械临床评价时，已有临床文献资料、临床数据不足以确认产品安全、有效的医疗器械，应当开展临床试验。

因此，临床试验是支持医疗器械注册的重要依据，特比是那些创新的医疗器械，现有的临床数据或经验仍较为缺乏的情况下。而临床试验样本量的确定是临床试验中至关重要的一环，往往直接关系到试验的成败。本文拟梳理国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心（以下简称药监局器审中心）近年来公开的医疗器械审评报告，对我国医疗器械注册临床试验的样本量现状做一简要分析。本文仅为作者个人观点，不代表任职单位的立场。

我国医疗器械注册临床试验样本量现状

药监局器审中心自 2017 年 11 月开始在其官网公开部分准予注册的医疗器械审评报告，截至 2021 年 7 月底共有 115 条记录，其中体外诊断试剂及相应设备 33 条，进口医疗器械 15 条，剔除后剩余 72 条（上述两类产品有部分重合）。在这 72 条记录中，有 1 条为临床试验豁免，6 条为同品种比对，进一步剔除后剩余 65 条纳入本文分析，详见表 1 和图 1.

在纳入分析的 65 个审评报告中，所有医疗器械均为第三类管理类别，其中 21 个（32.3%）报告未提供样本量。总计 45 个审评报告中的样本量的中位数为 120（四分位数 90~167.5），最小值 48，最大值 1663。由图 1 可见样本量分布明显右偏，除了 3 个试验 >=1000 外，其余 41 个的样本量都在 48 和 274 之间，100 例及以下 13 个，101~200 例 24 个，201-300 例 4 个。样本量相对比较集中，因此不同类别的产品之间的样本量差异并不大。

在 65 个审评报告中，25 个为随机对照试验（其中 10 个优效，15 个非劣效），20 个为单组目标值设计，还有 20 个为自身对照研究（主要为影像诊断类器械，其中 3 个明确为非劣效设计，1 个为目标值，其余 16 个为一致性比较。部分报告未说明比较类型者也归入了一致性比较）。

审评报告中极少有给出样本量计算说明的，比如 2021 年公布的 12 个审评报告中仅 1 例提供了样本量计算参数。部分审评报告未给出临床试验的结果，比如 2021 年公布的 12 个报告中有 5 个未提供试验结果。

另外一个有趣的现象是多数审评报告里提到了全分析集（FAS，full analysis set）的概念，无论是 RCT 还是单组研究，比如 2021 年的 12 个报告里就有 6 个提到了 FAS。1998 年的 ICH（the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，国际人用药品注册技术协调会） E6 中对 FAS 有详细描述，主要用于随机对照试验中。有时 ITT(intention to treat，意向治疗)集分析难以实现，比如严重违反入排标准，随机后无数据等，可在理由充分的情况下剔除部分受试者构成 FAS 集。所以 FAS 集并不一定“全”，容易引起误解。ICH 文件主要是针对药物临床试验的，当前一般临床试验包括医疗器械临床试验相关的权威著作[1,2]，论文发表以及美国 FDA 医疗器械的 SSEE（summary of safety and effectiveness，安全性与有效性总结）中多使用 ITT 和 mITT (modified ITT)，从概念上看 FAS 与 mITT 是较为一致的。

表 1 我国医疗器械注册临床试验样本量

年份	医疗器械名称	类别	受理号	试验类型	比较类型	样本量
2017	药物洗脱球囊导管	3	CQZ1700047	RCT	优效	222
2018	可吸收硬脑膜封合医用胶	3	CQZ1600326	单组	目标值	106
2018	血管重建装置	3	CQZ1600188	RCT	优效	144
2018	脑血栓取出装置	3	CQZ1700110	RCT	非劣效	136
2018	中空纤维膜血液透析滤过器	3	CQZ1700094	RCT	非劣效	144
2018	定量血流分数测量系统	3	CQZ1800065	自身对照	一致性	未提供
2018	复合疝修补补片	3	CQZ1600412	RCT	非劣效	172
2018	正电子发射断层扫描及磁共振成像系统	3	CQZ1800201	单组	目标值	117
2018	植入式骶神经刺激电极导线套件	3	CQZ1800077	RCT	优效	未提供
2018	植入式骶神经刺激器套件	3	CQZ1800078	RCT	优效	未提供
2018	医用电子直线加速器	3	CQZ1800167	单组	目标值	90
2018	瓣膜成形环	3	CQZ1700563	RCT	非劣效	146
2018	神经外科手术导航定位系统	3	CQZ1800414	单组	目标值	未提供
2018	医用直线加速器系统	3	CQZ1800467	单组	目标值	未提供
2018	多孔钽骨填充材料	3	CQZ1800099	单组	目标值	48
2019	胸主动脉覆膜支架系统	3	CQZ1700331	RCT	非劣效	166
2019	生物可吸收冠状动脉雷帕霉素洗脱支架系统	3	CQZ1700369	RCT	非劣效	1663*
2019	病人监护仪	3	CQZ1800519	自身对照	非劣效	未提供
2019	腹主动脉覆膜支架及输送系统	3	CQZ1800050	单组	目标值	135

2019	左心耳闭合系统	3	CQZ1700152	单组	目标值	71
2019	数字乳腺 X 射线摄影系统	3	CQZ1800355	自身对照	一致性	未提供
2019	左心耳封堵器系统	3	CQZ1800405	单组	目标值	175
2019	调强放射治疗计划系统软件	3	CQZ1800572	自身对照	一致性	120
2019	正电子发射及 X 射线计算机断层成像扫描系统	3	CQZ1800580	单组	目标值	120
2019	经导管主动脉瓣膜系统	3	CQZ1800004	单组	目标值	110
2019	一次性使用血管内成像导管	3	CQZ1800509	自身对照	非劣效	98
2019	植入式左心室辅助系统	3	CQZ1900247	单组	目标值	未提供
2019	脱细胞角膜植片	3	CQZ1800314	单组	目标值	72
2019	冠状动脉造影血流储备分数测量系统	3	CQZ1900388	自身对照	一致性	未提供
2019	一次性使用有创压力传感器	3	CQZ1900389	自身对照	一致性	未提供
2019	正电子发射及 X 射线计算机断层成像扫描系统	3	CQZ1900568	单组	目标值	86
2019	肺动脉支架	3	CQZ1700575	单组	目标值	70
2020	冠脉血流储备分数计算软件	3	CQZ1900346	自身对照	一致性	未提供
2020	穿刺手术导航设备	3	CQZ1800557	RCT	非劣效	未提供
2020	氢氧气雾化机	3	CQZ1900716	RCT	优效	108
2020	生物可吸收冠脉雷帕霉素洗脱支架系统	3	CQZ1800274	RCT	非劣效	1393**
2020	心血管光学相干断层成像设备及附件	3	CQZ1900458	自身对照	一致性	90
2020	药物球囊扩张导管	3	CQZ1800451	RCT	优效	200
2020	丝素单摆膜状敷料	3	CQZ1800141	RCT	非劣效	72
2020	糖尿病视网膜病变眼底图像辅助诊断软件	3	CQZ1900653	自身对照	一致性	未提供
2020	糖尿病视网膜病变眼底图像辅助诊断软件	3	CQZ1900668	自身对照	一致性	未提供
2020	髋关节镀膜球头	3	CQZ1800334	RCT	非劣效	110
2020	取栓支架	3	CQZ1900672	RCT	非劣效	217
2020	压力微导管	3	CQZ1900721	自身对照	一致性	未提供
2020	血流储备分数测量设备	3	CQZ1900723	自身对照	一致性	未提供
2020	记忆合金钉脚固定器	3	CQZ1900718	RCT	非劣效	未提供
2020	药物洗脱 PTA 球囊扩张导管	3	CQZ1900646	RCT	优效	192
2020	冠脉 CT 造影图像血管狭窄辅助分诊软件	3	CQZ2000143	自身对照	一致性	未提供
2020	周围神经修复移植物	3	CQZ1800612	RCT	非劣效	129
2020	肺结节 CT 影像辅助检测软件	3	CQZ2000139	自身对照	一致性	未提供
2020	椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统	3	CQZ1800661	单组	目标值	101
2020	药物洗脱外周球囊扩张导管	3	CQZ1900540	RCT	优效	120
2020	髂动脉分叉支架系统	3	CQZ1900697	单组	目标值	73
2021	一次性使用电子输尿管肾盂内窥镜导管	3	CQZ2000218	单组	目标值	90
2021	一次性使用血管内成像导管	3	CQZ2000090	自身对照	非劣效	119
2021	儿童手部 X 射线影像骨龄辅助评估软件	3	CQZ2000273	自身对照	目标值	1000
2021	冠状动脉 CT 血流储备分数计算软件	3	CQZ2000604	自身对照	一致性	未提供
2021	经导管主动脉瓣系统	3	CQZ2000676	单组	目标值	120
2021	临时起搏器	3	CQZ2000445	RCT	一致性	104
2021	紫杉醇洗脱 PTCA 球囊扩张导管	3	CQZ2000445	RCT	非劣效	211
2021	周围神经套接管	3	CQZ1900677	RCT	优效	64
2021	经导管主动脉瓣系统	3	CQZ2100025	单组	目标值	81
2021	陡脉冲治疗仪	3	CQZ2000840	RCT	非劣效	152
2021	冠状动脉 CT 血流储备分数计算软件	3	CQZ2000746	自身对照	一致性	未提供
2021	颅内药物洗脱支架系统	3	CQZ2000931	RCT	优效	274

RCT：随机对照试验

*：包含了 1 个 RCT 和 1 个单组研究，样本量分别为 560 和 1103

**：包含了 1 个 RCT 和 1 个单组研究，样本量分别为 395 和 998

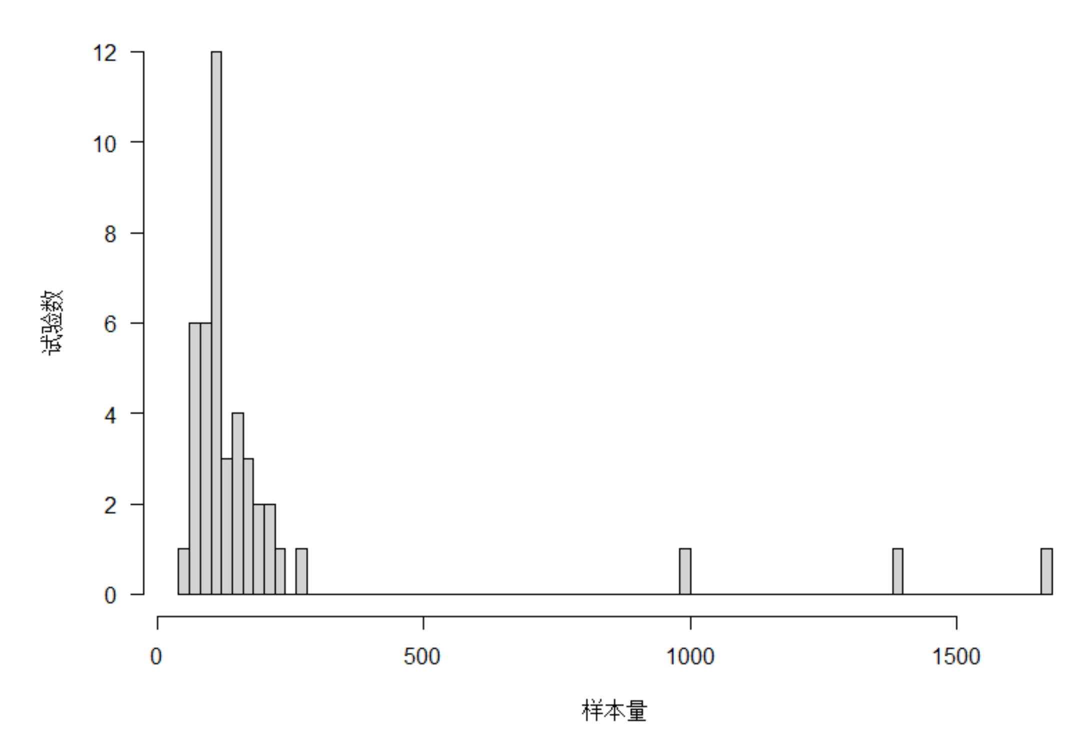


图 1 我国医疗器械注册临床试验样本量分布

法规政策对临床试验样本量的影响

临床试验样本量的影响因素众多，除了产品自身特点及临床因素外，法规政策也是重要的一项。我国近年来陆续发布的指导原则有部分对样本量做了较为具体的说明。

药监局 2016 年发布的《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则》[3]指出：根据临床经验，被试探头与对照探头图像一致率应至少达到 85%，即用于最终评价的目标值定为 85%；如果假设被试探头与对照机探头预期的图像总体一致率能够达到 95%；则当显著性水平为 5%（双侧）、把握度为 80%时，需要 80 例受试者……假设对照腔内探头图像优良率为 96%、非劣效界值 10%（取对照机优良率的 10%），则当显著性水平为 5%，把握度为 80%时，试验与对照探头各需要样本量 61 例，两组合计为 122 例。本研究中影像的类的产品（不仅仅是超声）临床试验的样本量多与之相符。

本研究中临床试验样本量超过 1000 的 3 个产品中有 2 个为生物可吸收冠脉药物支架。药监局 2018 年发布的《冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则》[4]指出：建议冠状动脉药物洗脱支架确证性试验由两个临床试验组成，其中一个临床试验为随机对照试验，另一个临床试验为单组目标值试验。其中随机对照试验样本量不少于 200 对，单组目标值试验样本量应不少于 800 例（其中部分病例可来源于随机对照试验的试验组）。试验总样本量应在具有统计学意义基础上不少于 1000 例。药监局 2019 年发布的《生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则》[5]也规定：随机对照试验样本量不少于 200 对，单臂试验样本量应不少于 1000 例，其中部分病例可来源于随机对照试验的试验组。试验总样本量应在具有统计学意义基础上不少于 1200 例。本研究中的 2 个生物可吸收冠脉药物支架的临床试验样本量基本与之相符。

药监局 2019 发布的《经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验指导原则》[6]指出：临床试验主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，目前建议以 12 个月的累积全因死亡率作为主要研究终点并估计样本量。这个指导原则并没有建议具体的样本量，本研究中 3 个经导管主动脉瓣临床试验均采用了单组目标值设计，样本量分别为 81，110 和 120。

中美部分医疗器械注册临床试验样本量比较

一般认为美国FDA（药品和食品监督管理局）对第三类医疗器械的审查较为严格，尽管美国第三类医疗器械的比例远少于我国。经导管主动脉瓣与左心耳封堵器是近些年来尤其热门的医疗器械，我们以这两个产品为例，对中国和美国第三类医疗器械注册临床试验的样本量做一简要比较。

上文已述，根据审评报告提供的数据，我国已获批的3个国产经导管主动脉瓣的临床试验的样本量分别为81，110和120。另有两个已获批但审评报告未公开的国产经导管主动脉瓣的临床试验的样本量分别为100[7]和101[8]，也是单组目标值设计。而爱德华公司经导管主动脉瓣在美国申请不可手术/手术高风险、手术中风险和手术低风险适应证的临床试验的样本量分别为358[9]/699[10]，2032[11]和1000[12]；同样，美敦力公司申请手术高风险、中风险与低风险的适应证的临床试验样本量分别为795[13]，1746[14]和1468[15]。波士顿科学公司正在开展一项覆盖所有手术风险级别的注册临床试验，样本量为1670[16]。这里所列的美国的经导管主动脉瓣的临床试验均为RCT。由此看来，中美两国经导管主动脉瓣注册临床试验的样本量差异较大。另外，药监局《经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验指导原则》对境外已上市经导管主动脉瓣的要求如下：境外已上市产品如已经在境外完成设计良好的、前瞻性的临床试验，且符合我国对于该类产品的临床试验要求，除应按相关规定提供产品境外的临床资料外，还应提供产品在中国境内开展的前瞻性临床试验资料；对于不适合常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者和手术高风险但可进行常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者人群，应分别进行临床试验，临床样本量各不应少于50例。这个指导原则看上去对进口产品的要求比较高。爱德华公司的经主动脉瓣SAPIEN 3已在我国获批，公开的审评报告里提到了在国内开展的临床试验的样本量为58例，而网络公开信息显示爱德华公司在中国还做了另外一组SAPIEN XT的临床试验[17]，样本量为67，但并未在审评报告中体现。

根据审评报告提供的数据，我国已获批的国产左心耳封堵器的注册临床试验样本量分别为71和175。另有两个已获批但审评报告未公开的国产左心耳封堵器的临床试验的样本量分别为154[18]和158[19]。美国目前只上市了波士顿科学公司的左心耳封堵器WATCHMAN，对于该产品，FDA要求了两个临床试验，PROTECT AF[20]和PREVAIL[21]的样本量分别为707和407，总计1114。目前雅培公司与强生公司的左心耳封堵器正在美国开展注册临床试验，都与WATCHMAN比较，样本量分别为1878[22]和1250[23]。看来中美两国经导管主动脉瓣注册临床试验的样本量差异也较大。同样，上述国产左心耳封堵器的临床试验均为单组目标值设计（尽管当前已有国产左心耳封堵器的临床试验采用了RCT设计），而美国的注册临床试验均为RCT。

讨论

本文从审评报告及其他公开发表的数据信息对我国医疗器械注册临床试验的样本量做了简要分析，涉及到研究设计，部分产品与美国临床试验做了简单比较。

公示审评报告是我国医疗器械监管层面的一个巨大进步，充分体现了行政事务走向公开透明。但目前的审评报告仍存在一些问题，比如公示内容较少，尚不够全面等，部分报告甚至未提供样本量和研究结果等重要信息。

总体来看，我国医疗器械注册临床试验的样本量较小，半数以上在101-200之间，中位数为120，差不多为相应的美国试验样本量的十分之一。即使如此，国内对境外已上市的医疗器械，时常会要求在国内再开展临床试验，比如《经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验指导原则》里的建议。随着监管部门对境外数据的认可度逐渐增加，这一情况可能会有所改观。2021年4月器审中心审评论坛发文《通过临床试验路径开展临床评价时，指导原则中要求除提供境外临床试验数据，仍需在中国境内开展临床试验，申请人是否需开展临床试验》表示：《接受医疗器械境外临床试验技术指导原则》第五条中已明确“若特定医疗器械的技术审评指导原则中含有对其临床试验的相关要求，该器械境外临床试验应考虑有关要求，存在不一致时，应提供充分、合理的理由和依据”。因此，若申请人已经按照《接受医疗器械境外临床试验技术指导原则》提交了符合伦理、依法、科学原则的临床试验数据，且充分考虑了技术审评要求的差异、受试人群的差异、临床试验条件差异，可不在中国境内额外开展临床试验。我们非常欢迎这一解读，并且考虑到医疗器械的作用

机理与药物有本质的区别，我们认为在受试人群差异的分析上不宜苛求。

本文存在诸多不足。首先，受限于公开资料的内容，本研究对样本量的分析不够深入，没有对样本量计算及其合理性做出分析评价，也没有拓展至研究终点的选择及研究结果的分析，尽管这些都是比较重要的议题。同时，因不同试验的样本量分布较为集中，未对不同类别的医疗器械做进一步的比较。另外，少量数据信息因审评报告里未明确注明，系作者根据上下文揣摩而得。

临床试验需要适合的样本量，过多或者过少都会带来问题。目前我国医疗器械注册临床试验的样本量对于鼓励创新医疗器械的研发起到了积极的作用，但真正的检验还有待长期的观察。

参考文献

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB: Fundamentals of Clinical Trials. fifth edition. 2015,.
2. GALIN JI, OGNIBENE FP, JOHNSON LL: PRINCIPLES AND PRACTICE OF CLINICAL RESEARCH. fourth edition. 2018,.
3. 国家药品监督管理局: 影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则. 2016.
4. 国家药品监督管理局: 冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则. 2018.
5. 国家药品监督管理局: 生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则. 2019.
6. 国家药品监督管理局: 经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验指导原则. 2019.
7. 人工心脏生物瓣膜 [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10929
8. 宋光远, 王墨扬, 王媛, et al.: Venus-A 主动脉瓣膜介入治疗重度主动脉瓣狭窄的效果. 中华心血管病杂志 2017; 45:843-847.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.: Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. New England Journal of Medicine 2010; 363.
10. CR S, MB L, MJ M, et al.: Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. The New England journal of medicine [Internet] N Engl J Med, 2011 [cited 2021 Aug 10]; 364:2187-2198. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639811/
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al.: Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. New England Journal of Medicine 2016; 374.
12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al.: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. New England Journal of Medicine 2019; 380.
13. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al.: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. New England Journal of Medicine 2014; 370.
14. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al.: Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. New England Journal of Medicine 2017; 376.
15. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al.: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. New England Journal of Medicine 2019; 380.
16. ACURATE IDE [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735667
17. China XT [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03314857
18. LAmbre [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02029014

19. MemoLefort [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://www.sohu.com/a/432481067_727474
20. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al.: Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. JAMA [Internet] 2014; 312:1988. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.15192
21. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al.: Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. Journal of the American College of Cardiology [Internet] 2014; 64:1–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998121
22. Amulet IDE [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879448
23. WAVECREST2 [Internet]. [cited 2021 Aug 6],. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302494